Aus dem pathologischen Institut
an der Kgl. Bayer. Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
(Vorstand: Herr Prof. Dr. M. B. Schmidt.)

Zur Frage der Selbständigkeit der Langerhans'schen Inseln.

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Shigenobu Suzuki
aus Tokio (Japan).

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

Würzburg.
Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G.
1914

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: Herr **Prof. Dr. M. B. Schmidt.**

Seitdem im Jahre 1869 durch Langerhans die Zellhaufen im Pankreas beschrieben wurden, ist beinahe ein halbes Jahrhundert verflossen. Während dieses Zeitraumes richteten viele Autoren ihr Augenmerk auf diese Gebilde und studierten dieselben mit größtem Interesse. Besonders ist dies der Fall seit dem Ende des vorigen Jahrhunderts, zu welcher Zeit die Ansicht ausgesprochen wurde, daß die Langerhans'schen Inseln durch innere Sekretion einen Stoff absondern, der imstande sei, den im Blut zirkulierenden Zucker zu oxydieren, daß also dieselben bei Diabetes mellitus eine große Rolle spielen. Seit dem Auftreten der „Inseltheorien" beschäftigten sich zahlreiche Autoren mit den Langerhans'schen Inseln, so daß nun die Literatur über diesen Gegenstand sehr an Umfang zunimmt. Trotzdem begegnen wir keiner bestimmten Erklärung über die Bedeutung des Vorhandenseins dieser Zellhaufen. Daher ist auch die Forschung über diese Gebilde nicht abgeschlossen und viele Autoren arbeiteten bis heute zu deren Studium nach der entwickelungsgeschichtlichen, phylogenetischen, pathologisch-anatomischen, experimentellen Seite.

Es sei mir hier gestattet, einige der mir aus der Literatur bekannten Ansichten kurz wiederzugeben. Nach der Ansicht des einen Autors sind die Inseln keine Organe sui generis, sondern sie gehen unter gewissen Funktionsverhältnissen in Parenchym über und umgekehrt bilden sich aus dem Parenchym Inseln (Laguesse, Mankowski, Curtis, Gélle usw.). Von andrer Seite wird behauptet,

daß beide Parenchyme nicht ineinander übergehen, daß sich vielmehr das Parenchym nur dann in Inseln umwandle, wenn dieselben abgenützt oder zugrunde gegangen seien (Herxheimer, Hansemann, M. B. Schmidt, Herwerden, K. Koch usw.). Ein anderer Autor betrachtet die Langerhans'schen Inseln gewissermaßen als Reservematerial; er betrachtet sie als das Muttergewebe von Parenchym, da sie in dasselbe übergehen (Karakascheff). Dagegen werden sie von einem andern Forscher als selbständige Organe angesprochen, welchen eine gewisse Funktion obliegt, wie solches bei den Parathyreoidealkörperchen, Nebennieren und der Hypophysis der Fall ist. Übergänge zwischen den beiden Substanzen hält er für ausgeschlossen (Helly, Weichselbaum, Kyrle usw.). Wohl wird es mir mit meiner mangelhaften Erfahrung nicht gelingen, eine so schwere und wichtige Aufgabe zu lösen, wie die genannte es ist und an welcher schon bedeutende Männer mühevoll gearbeitet haben, doch sehe ich mich für meine Arbeit belohnt, wenn es mir gelingen sollte, übereinstimmende Resultate mit einem meiner Vorarbeiter zu erzielen und zur Klärung dieser Streitfrage einen kleinen Beitrag zu leisten.

Ich entnahm das Material zu meinen Untersuchungen menschlichen Leichen, die im hiesigen pathologischen Institut auf den Sektionstisch kamen. Die Erkrankungen, Todesursache und das Lebensalter der Sezierten waren selbstredend verschieden. Die Zeit, welche zwischen Tod und Entnahme des Materials verstrich, war nach den Umständen auch verschieden. Das Material wurde dem lienalen Teil des Pankreas entnommen; einige dünne Scheiben wurden teils in Helly'sche Flüssigkeit, teils in Formol-Müller'sche Lösung gelegt und fixiert. Das mit Helly'scher Flüssigkeit fixierte Stück wurde entweder nach der kombinierten Einbettungsmethode in Zelloidin-Paraffin oder in einfachen Zelloidin eingebettet und kam dann zum

Schneiden. Die Dicke der Schnitte betrug, falls dieselben zur Einzelfärbung bestimmt waren, 3—9 μ, beim Serienschnitt dagegen 5—9 μ. Zuerst habe ich einzelne Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt und unterm Mikroskop auf Zeichen von Fäulnis untersucht; nur vollständig fäulnisfreie Stücke wurden zur Untersuchung verwendet. Die mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Präparate wurden auch zur Untersuchung auf Zellteilungsbilder in den Inselzellhaufen herangezogen.

Zur Untersuchung der Kapsel der Zellhaufen brauchte ich stets Serienschnitte, hergestellt aus solchen Stücken, die in Helly'scher Flüssigkeit fixiert waren. Eine Serie betrug 55—65 Schnitte von je 5—9 μ Dicke. Als Färbungsmethode benützte ich in diesem Falle die Verocay'sche Bindegewebsfärbung.

Auch die sogenannten Übergangsbilder habe ich an Serienschnitten studiert, die durch die May-Grünwald'sche Flüssigkeit nach der Aßmann'schen Methode gefärbt waren. Ich halte diese Färbungsmethode für Pankreaspräparate für die beste, obwohl kürzlich von K. Koch die Methylgrün-Pyroninfärbung als einzig empfehlenswerte genannt wurde. Nach meiner Meinung liefert aber die vorher genannte Färbungsmethode schönere und deutlichere Präparate und ist jedenfalls leichter zu handhaben.

Im folgenden will ich über meine Befunde an den Tubuluszellen auf Grund dieser Färbungsmethode berichten. Der Basalteil der Zymogen sezernierenden Zellen nimmt eine tiefblaue Farbe an; je weiter das Auge vom Basalteil gegen die Spitze zu untersucht, desto schwächer wird die Blaufärbung. Gegen die Spitze hin tritt infolge des Vorhandenseins von Zymogenkörperchen Rotfärbung auf. Es bietet sich also dem Auge ein sehr hübscher Farbenkontrast durch den Übergang vom Tiefblau in Rötlichviolett und Tiefrot. Was den Kern betrifft, so nimmt er eine tiefblaue Farbe an, besonders an seiner Peripherie.

Im Gegensatz zu den zymogenführenden Parenchymzellen besitzen die Inselzellen eine ganz eigentümliche Färbbarkeit. Da der Färbungsunterschied zwischen den beiden Zellarten sehr groß ist, so lassen sich dieselben schon bei schwacher Vergrößerung auf den ersten Blick mit Klarheit unterscheiden.

Das Protoplasma der Inselzellen färbt sich sehr schwach rosarot und ist mit ganz mattblau gefärbten Inselgranula besät. Der Kern der Inselzellen erscheint schwach blau gefärbt, mit einer mehr oder weniger starken grünen Nüancierung. Es zeigt auch der Inselzellkern im Vergleich zum Parenchymzellkern ein anderes Färbungsverhalten.

Betrachtet man die Epithelien vom Ausführungsgang und die zentroazinösen Zellen, so springt auch hier eine Verschiedenheit bezüglich der Färbung in die Augen. Das Protoplasma derselben nimmt eine gleichmäßige, mäßig starke, rosarote Färbung an; der Zellkern erscheint mäßig blau gefärbt.

Ein anderes mit Formol-Müller'scher Flüssigkeit fixiertes Gewebsstückchen wurde als Gefrierschnitt zur Fettfärbung gebraucht.

Die folgenden Ausführungen sollen uns zuerst mit den fraglichen Übergängen zwischen Inseln und Parenchym unter physiologischen Verhältnissen beschäftigen.

Hier ist es besonders Laguesse, der eine „Ablösung zwischen äußerer und innerer Sekretion unter physiologischen Verhältnissen annimmt, so zwar, daß die Langerhans'schen Inseln gewissermaßen nur Parenchym im Stadium der inneren Sekretion darstellen". Diese Meinung, die er auf Grund anatomischer Studien sich gebildet hatte, suchte er zu beweisen durch Untersuchungen, wozu das Material von 8 Justifizierten stammte. Nach seinen Mitteilungen nehmen einige Zellen innerhalb eines Drüsenazinus Form, Granulierung und Kernstellung der Inselzelle an und treten in Beziehung zu einem Kapillargefäße an jener Stelle. In

einer solchen mit Blutgefäßen versorgten Gruppe sind nur noch eine kleine Zahl azinöser Zellen vorhanden, welche mit den Inselzellen in unmittelbarem Kontakt stehen. Zwar steht eine solche neugebildete Insel im Zusammenhang mit dem Parenchym, doch bildet sich um dieselbe eine Membrana propria. Der Zustand der Insel äußert sich wieder, nachdem sie eine bestimmte Größe erreicht hat. Die meist polyedrischen Zellen runden sich ab und werden kleiner; die kleinen Kerne rücken näher zusammen und es erscheinen Riesenkerne, die sich bald teilen. Besonders an der Peripherie beobachtet man dann kleine, scharf begrenzte Rundzellen, die er als Frühstadien neuer Azinuszellen zum Wiederaufbau eines Azinus bezeichnet. Laguesse spricht auch von einer direkten Beziehung der Inseln zum Gangsystem, was er an Schnitten nachweist. Eine Abtrennung der Inseln von den Ausführungsgängen hält er in jedem Stadium für möglich, eine vollständige Abtrennung finde aber beim Menschen nur vorübergehend statt. In seinen Ausführungen spricht er von zahlreichen Ganganschlüssen der kleinen Inselgruppen, von spärlichen der mittleren und großen Inseln.

Auch Dale spricht von ausgedehnter Umwandlung des Drüsengewebes in Langerhans'schen Inseln, sowie auch Swale Vincent und F. Thompson einen Übergang der beiden Gewebe ineinander erwähnen.

Auch Curtis, Gèlle, Mankowski schließen sich dieser Ansicht an. Nach Mankowski sind die Langerhans'schen Inseln in physiologischer Beziehung eines der morphologischen Stadien der Tätigkeit der Pankreasdrüse und er schlägt vor, sie als „Stadium der Langerhans'schen Inseln" zu benennen.

Viele andere Autoren nehmen im Gegensatz zu den obengenannten einen Übergang unter pathologischen Verhältnissen an. Hier mögen besonders erwähnt sein: Herxheimer, Gutmann, Ohlmacher. Die genannten Au-

toren nehmen nur den Übergang von Drüsen in den Inseln, nicht aber umgekehrt an. Sie halten die Inseln für keine Organe sui generis, sondern sprechen sie nur als variable Gebilde an. Als Grund für diese Behauptung führen sie zunächst den Umstand an, daß die Inseln keine sie völlig umhüllende Kapsel besitzen und mit dem Parenchym direkt zusammenstossen. Ferner erklären sie ihre Behauptung damit, daß man zwischen beiden Parenchymgeweben keine faserigen Elemente wahrnehmen könne, sowie damit, daß der drüsige Bau der Parenchymzellen allmählich verschwindet und dieselben in Inseln übergehen, in deren Mitte man manchmal Tubuluszellen beobachtet.

Eine besondere Stellung hat M. B. Schmidt eingenommen, der die Inseln für Organe sui generis, aber den Übergang von Parenchym in Inseln für möglich hält. Er schreibt in seiner Arbeit: „Ich halte die Inseln der normalen Drüse für permanente Gebilde, namentlich nicht für fähig, sich wieder in sezernierende Schläuche umzuwandeln; nur bemerke ich schon hier, daß ich bei schweren pathologischen Zuständen des Organs eine Neubildung von Inseln aus Drüsenazinis annehmen möchte". Nach seiner Anschauung besitzen die Langerhans'schen Inseln in der Regel Kapseln, können aber auch im normalen Zustande dem Parenchym direkt anstossend sein. Ihrem inneren Bau nach glaubt er die Inseln den Drüsen ohne Ausführungsgänge, denen eine innere Sekretion zugeschrieben wird, den Nebennieren, der Hypophysis, den Parathyreoidealkörpern, der Schilddrüse, gleichstellen zu dürfen. Zum Beweis dieser Behauptung führt er die Tatsache an, daß er bei wiederholten Injektionen vom Ductus pancreaticus aus nie ein Eindringen des Farbstoffes in die Inselsubstanz beobachten konnte, während sich die Drüsenschläuche in der Umgebung damit füllten. Seine Annahme, daß sich bei schweren pathologischen Zuständen des Organs aus Drüsenazinis Langerhans'sche Inseln zu bilden vermögen,

begründet er mit einem Fall von chronischen Pankreatitis mit Diabetes und einem von schwerer seniler Atrophie des Pankreas ohne Diabetes. Bei denselben beschreibt er den Übergang von sekretorischen Läppchen in morphologisch den Inseln vollkommen gleiche Gebilde, betont aber ausdrücklich, daß er nicht bestimmen könne, ob dieselben auch funktionell den Langerhans'schen Inseln gleichzustellen sind.

Auch Herxheimer widmete sein Interesse der Pankreasanatomie und -Pathologie. Er studierte die Kapselfrage am Serienschnitt mit spezifischer Bindegewebsfärbung nach Bielschowsky, Verocay, van Gieson aus Pankreas von Menschen und verschiedenen Tieren. Er fand um die kleinen Inseln zahlreicher Tiere herum kaum die Andeutung einer Kapsel, äußerst selten eine solche beim Menschen. Häufig sah er zwar um die Peripherie der Zellinsel größere sich eben teilende Kapillaren bogenförmig zwischen Parenchym und Inseln verlaufen, ohne daß eine echte, die Inseln ununterbrochen umgebende, sie scharf von Parenchym scheidende Kapsel zu unterscheiden war.

Er sah in 5 Fällen im Pankreas von Diabetikern Übergänge von Parenchym in Zellinseln. Zum Teil fand er nur noch eine brückenartige, zum Teil eine breite Verbindung zwischen beiden. Über das sich in diesem Fall bietende Bild schreibt er: „Das Protoplasma der Azini wird entweder allmählich heller und dann erst ändert sich die Struktur unter Auftreten von zahlreichen Kapillaren, oder die Strukturumwandlung ist das Primäre und hierauf tritt erst eine Änderung des Protoplasmas ein. Häufig kommt eine mehr diffuse Umbildung des Acinus in eine Insel vor, wobei dann helle, der Insel gleichende Bezirke neben den dunklen der Acini auftreten".

Bei experimentell erzeugter Regeneration nach Unterbindung der Pankreasausführungsgänge beim Huhn stellte er ebenfalls deutliche Übergänge von Parenchym in Langer-

hans'sche Inseln fest. Er fand dabei starke Atrophie der Drüse und eine überaus mächtige Vergrößerung der Langerhans-Inseln. Der größte Teil dieser Inseln war neugebildet und zwar aus relativ gut erhaltenen Parenchymresten.

Der Prozeß war nach Herxheimer so zu denken, daß das Gewebe die resistenteste, die innere Sekretion am besten aufrecht erhaltende Form anzunehmen bestrebt ist, die derjenigen der Langerhans-Inseln entspricht.

Interessant ist die Beobachtung Herxheimers, daß die Regeneration fast nur im linealen Teil des Pankreas zu beobachten war. Entgegen den Annahmen von Weichselbaum und Kyrle konnte Herxheimer niemals eine Neubildung von Zellinseln aus kleinen indifferenten Ausführungsgängen feststellen.

Was die Übernahme der inneren Sekretion durch die neugebildeten Inseln betrifft, so erklärt er dieselbe damit, daß den Drüsenzellen von Haus aus außer den auf die äußere Sekretion zu beziehenden Eigenschaften auch die den Kohlehydratstoffwechsel regulierende Fähigkeit innewohne.

Die aus den Drüsen sich neubildenden, alsdann den Zellinseln angehörenden Epithelien verpassen infolge des Zusammenhangverlustes mit den Ausführungsgängen gewissermaßen den Anschluß an die äußere Sekretion und es trete, so ist seine Ansicht, eine den Verlust gleichsam deckende vikariierende physiologische Hypertrophie der inneren Sekretion ein, begünstigt durch den nahen Anschluß dieser Zellgruppen an reichliche Gefäße.

Der Meinung Herxheimers schließt sich auch Kaufmann an, der einen Übergang von Parenchym in Inseln für sehr wahrscheinlich hält, sowie Mironescu, der Bildung von Inseln aus Drüsenläppchen im postembryonalen Leben beobachten konnte. Hansemann erblickt in ihnen keine konstanten Gebilde; er spricht ihnen die Fähigkeit

zu, sich aus Drüsenläppchen zu bilden und sich wieder in solche zurückzuverwandeln.

Am Anfang dieses Jahres schrieb K. Koch auf Grund der Methylgrün-Pyroninfärbung über den Übergang von Parenchym in Inseln. Er kommt zu dem Schluß, daß die Inseln keine Organe sui generis seien, sondern nur „als rückgebildete, wahrscheinlich nicht funktionierende und funktionsuntüchtige Parenchymteile aufzufassen wären".

Nach Karakascheff's Studien über die Entwickelung des Parenchyms und Langerhans'schen Inseln geht die Genese der Drüsengänge vom Darm aus. Durch eine weitere Differenzierung gehen als Ausläufer dieser Gänge Sprossen und Zapfen aus, die durch kolbige Anschwellung in Drüsenacini und -gänge umverwandelt werden oder durch starkes Längswachstum sowohl durch Verzweigung miteinander als auch durch innige Verflechtung mit Sprossen benachbarter großer Ausführungsgänge die Inseln bilden.

Er nimmt noch weiter an (und darin unterscheidet sich gerade seine Anschauung von den übrigen Autoren), daß die Inseln sich auch zu Acini differenzieren und mit den Inseln zusammen die Läppchen bilden. Die nach vollendeter Entwickelung des Pankreas vorhandenen Inselreste bleiben als ruhende Langerhans'sche Inseln bestehen und schaffen bei Abnützung und Zugrundegehen von Drüsenparenchym einen Ersatz durch Bildung neuer Acini. Sie stellen also gewissermaßen Vorstufen der Entwickelung des Drüsenparenchym und im späteren Leben Reserveorgane dar.

Er will in vier Fällen von schwerem Diabetes die Wahrnehmung einer deutlichen Umbildung von Inselschleifen in Drüsenacini gemacht haben.

Herwerden berichtet auf Grund ihrer verschiedentlichen Untersuchungen, die sie am Pankreas von Säugetieren (Cavia, Katze, Maus und Ziege) sowohl als auch von Fröschen angestellt hat, selbst zur festen Überzeugung

gekommen zu sein, daß die Ansicht von Laguesse insofern zu Recht besteht, als eine Umwandlung von Acini in Inseln gegeben ist, wenn sie auch die Möglichkeit einer Differenzierung von Inseln in Acini nicht ganz in Abrede stellen könne.

Ich gehe nun zu jenen Autoren über, die kein Übergangsbild gefunden haben und einen Übergang auch für ausgeschlossen halten, wie Helly, Weichselbaum, Kyrle und Heiberg.

Nun möchte ich noch auf die „Studien über Langerhans'sche Inseln von Helly übergehen. Dieser Autor hat an Meerschweinchen und Selachiern die Entstehung der Inseln sowohl embryologisch als phylogenetisch genau studiert und kam zu folgenden Schlüssen: „Die Langerhansschen Inseln sind Organe sui generis und als solche vom eigentlichen Pankreas im histologischen Aufbau grundsätzlich verschieden.

Ihre besondere Organnatur kennzeichnet sich in ihrer Entwickelung dadurch, daß sie, auf entodermaler Grundlage entstehend, sich aus noch nicht spezifisch differenzierten Epithelien der Pankreasanlage entwickeln.

Übergänge zwischen Langerhans'schen und echten Pankreaszellen sind zu jeder Zeit ihrer Entwickelung sowohl wie auch im reifen Zustande bei sämtlichen Tieren ausgeschlossen.

Die Ansicht, daß sie eine Art Reservematerial zur Regeneration der Pankreaszellen darstellen, ist somit als irrig fallen zu lassen."

Eine Bestätigung und sinngemäße Erweiterung für das postembryonale Leben erfahren diese Angaben durch Kyrle und Weichselbaum.

Gelegentlich eines Vortrages von Herxheimer im Jahre 1909 erklärte Helly in der Diskussion: „Inselregeneration erfolgt teils durch Mitose der Inselzellen, teils durch regenerative Differenzierung aus dem gemein-

schaftlichen Blastem für den Zymogen sezernierenden Teil des Pankreas und das Inselgewebe, wie ich das vergleichend anatomisch und embryologisch nachgewiesen habe und Kyrle ähnliches für das postembryonale Leben fand. Es ist aber ein Unterschied zwischen morphologischer Differenzierung und gegenseitigem funktionellen Ersatz."

Kyrle hat an einer Reihe von Hunden und Meerschweinchen den reparatorischen Vorgang nach Verletzungen des Pankreas eingehend studiert und ist zu dem Resultat gelangt, daß sich die Inselzellen durch mitotische Teilung von selbst regenerieren. Den Epithelien der kleinen Ausführungsgänge spricht er die Fähigkeit zu, sich unter gegebenen Verhältnissen sowohl zu Parenchymzellen als auch Inselzellen auszudifferenzieren. Übergänge von Parenchym in Inseln und umgekehrt hat er niemals beobachtet.

Derselbe Autor hat später mit Weichselbaum Untersuchungen über das Verhalten der Langerhans'schen Inseln des menschlichen Pankreas im foetalen und postfoetalen Leben angestellt, deren Resultate hier kurz wiedergegeben seien: Inseln und Parenchym regenerieren sich durch Mitose von selbst. Die Ausführungsgang-Epithelien differenzieren sich zu Insel- und Parenchymzellen aus und zwar entstehen erstere hauptsächlich von Gängen im lienalen Teil, letztere dagegen von solchen des duodenalen Teiles.

Was die Begrenzung der Inseln betrifft, sagt Weichselbaum, dass dieselben fast immer von Tubuluszellen scharf begrenzt sind.

Ebenso haben auch neuerdings W. Löwenfeld und R. H. Jaffé die Frage über das Pankreasinselverhalten bei experimenteller Läsion erörtert und gelegentlich eines Vortrags in Wien, gestützt auf ihre letzten Versuche, darauf aufmerksam gemacht, daß eine Inselatrophie erst lange nach dem Zugrundegehen der Acini einsetzt; während das

atrophisch gewordene Acinusgewebe nur eine rudimentäre Regeneration erkennen läßt, geht von den stark gewucherten Ausführungsgängen eine reichliche Inselregeneration aus.

Nachdem ich nun die Literatur in einigen Zügen wiedergegeben habe, sofern dieselbe für meine Arbeit von Bedeutung ist, will ich versuchen, meine Befunde klarzulegen. Die Untersuchung über das Vorhandensein einer Kapsel habe ich an verschiedenem Material nach Vercayscher Methode mit großer Genauigkeit ausgeführt. Nach meinem Befund sind die Inseln in der Regel mit einer Bindegewebshülle mehr oder minder völlig umschlossen.

Hansemann und Herxheimer geben an, daß sie noch nicht vollständig abgeschlossene Inseln beobachtet haben, weshalb sie in ihrer Beschreibung sagen, daß nicht selten an einer Stelle eine Kontinuitätstrennung existiere, wo die Inseln mit dem Parenchym in direkter Berührung zu stehen scheinen. Hinsichtlich dieses Punktes will ich mich völlig an M. B. Schmidt anschliessen. Bei allen meinen Präparaten, bei denen es sich um eine pathologische Veränderung handelte, sei es durch Lipomatose oder Stauung bedingt, fand ich jedesmal die Inseln mit einer deutlichen Kapsel umschlossen, eine Tatsache, die Helly anlässlich eines Vortrages von Herxheimer 1909 schon erwähnt hat. Diese Kapsel stellt anscheinend nicht eine kontinuierliche Membran dar, sondern gewissermaßen ein sehr engmaschiges Netz von Gitterfasern. Eine Begrenzung der Inseln gegen ihre Umgebung war auch deutlich da zu erkennen, wo trennendes Bindegewebe fehlte, wie auch Weichselbaum behauptete.

Aus dem teilweisen Fehlen eines vollständigen Abschlusses der Kapsel oder der unmittelbaren Aneinanderlagerung von Epithelien der Inseln und Tubuli darf aber keinesfalls der Schluß gezogen werden, daß die Tubuli aus den Inseln oder die Inseln aus den Tubuli entstehen,

wenn man nicht in der Lage ist, einwandfreie allmähliche Übergangsbilder mit Sicherheit nachzuweisen.

Was meine Untersuchungen betrifft, habe ich 5 Pankreas bekommen, in welchen sogenannte Übergangsbilder zahlreich vorhanden sind, wie ich durch die mit großer Genauigkeit angestellte Beobachtung an Serienschnitten feststellen konnte.

Betreffs der Herkunft des benützten Materials sei folgendes erwähnt:

1. Tuberkulöse Peritonitis — 6jähriges Kind.
2. Prostatahypertrophie — alter Mann.
3. Tumorfraktur des Oberschenkels, Pneumonie — 68jähriger Mann
4. Typhus abdominalis — 18jähriges Mädchen.
5. Allgemeine Tuberkulose — 57jähriger Mann.

Als Färbungsmethode wendete ich, wie schon oben erwähnt wurde, die Assmann'sche vorteilhaft an.

Bei genauesten Beobachtungen konnte ich konstatieren, daß eine scharfe Grenze zwischen Insel- und Tubuluszellen auch da vorhanden war, wo entweder nirgends oder nur teilweise eine deutliche Kapsel zu erkennen war, so daß an solchen Stellen die beiden Epithelien direkt miteinander in Berührung kamen und auf einen flüchtigen Blick die Möglichkeit eines Übergangs sehr nahe lag. Bei aufmerksamer Betrachtung aber konnte ich meistenfalls feine Fasern zwischen beiden Zellen wahrnehmen.

Die beiden Arten der Zellen bewahrten die ihnen charakteristischen Eigenschaften. Die Tubuluszellen besitzen nämlich eine tiefblau gefärbte Basis und eine tiefrote Zymogenkörnchen enthaltende Spitze, genau wie die entsprechenden Zellen, die in vollständig normal funktio-

nierendem Parenchymteil sich befinden. Auch die Inselzellen hatten ihre Eigentümlichkeiten beibehalten. Nie war mir Gelegenheit geboten, an einer der beiden Zellarten irgend eine Veränderung wahrzunehmen, welche die Vermutung des Vorhandenseins eines sog. Übergangsbildes gerechtfertigt hätte.

Oft bot sich mir unter dem Mikroskop der Anblick eines Azinus, dessen eine Hälfte den Charakter von Tubuluszellen trug, während die andere die Eigenschaften der Inselzellen zu besitzen schien. Eine genaue Beobachtung an Serienschnitten aber führte zur deutlichen Unterscheidung, daß es sich um zwei nebeneinanderliegende Tubulus- und Inselzellen handelte, welche in schräger Schnittrichtung getroffen waren.

Zuweilen beobachtete ich auch ein oder mehrere unregelmäßig gestaltete, blau oder rötlich gefärbte Zellpartikelchen von verschiedener Größe, welche an Übergangsbilder denken ließen, oder ich begegnete einigen zusammenliegenden, noch mehr oder minder drüsige Andeutung zeigenden Tubuluszellen zwischen Inselzellhaufen.

Auch diese Bilder haben durch genaue Verfolgung an Serienschnitten völlige Erklärung gefunden. Mit Sicherheit konnte ich erkennen, daß es sich bei diesen Zellpartikelchen und Zellgruppen um Teilchen von vollständig intakt funktionierenden Drüsenzellen oder um Drüsentubuli handelt, die in verschiedener Schnittrichtung quer, schräg oder der Länge nach getroffen worden sind.

Im Gegensatz zu jenen Autoren, welche der Übergangstheorie das Wort reden, schreiben Weichselbaum und Kyrle in ihrer Arbeit: „Es entsteht nun die Frage, ob man aus dem teilweisen Mangel einer Kapsel oder der unmittelbaren Aneinanderlagerung von Epithelien der Inseln und Tubuli mit voller Bestimmtheit den Schluß ziehen darf, daß die Tubuli aus den Inseln oder die Inseln aus den Tubuli entstehen. Wir glauben diese Frage aus folgen-

den Gründen verneinen zu müssen. Wir konnten erstens in manchen Fällen, in denen Tubuli und Inseln unmittelbar nebeneinander zu liegen schienen, bei sehr aufmerksamer Betrachtung zwischen beiden doch eine, wenn auch sehr dünne Lage von Fasern wahrnehmen. Weiter ist zu denken, daß in jenen Fällen, in welchen die Inseln in Vergrößerung begriffen sind, sie keine Kapsel haben können, bzw. an jenen Stellen ihrer Oberfläche, wo innerhalb kurzer Zeit eine Neubildung von Zellen Platz greift, die früher verhanden gewesene Kapsel durch Druck schwinden wird, und daher die Inselzellen unmittelbar neben den Epithelien der angrenzenden Tubuli zu liegen kommen. Ferner ist zu erwägen, daß sehr viele Inseln keine kugelige, sondern eine mehr oder weniger unregelmässige Form besitzen und sich mit verschieden langen Fortsätzen zwischen den angrenzenden Tubuli hineinschieben; in solchen Fällen kann man sich bald eine Schnittrichtung denken, bei welcher man Tubuli oder Stücke von ihnen scheinbar im Inselgewebe eingeschlossen findet, und wenn es sich hierbei um wachsende Inseln handelt, der Art, daß die Epithelien der Inseln und der Tubuli sich unmittelbar berühren.

Hiezu kommt noch die Tatsache, daß der Mangel einer Abgrenzung zwischen Inseln und Drüsenparenchym, wenigstens nach unseren Beobachtungen beim Menschen, im ganzen doch nur selten vorkommt und was besonders wichtig ist, gerade in jener Zeitperiode, in welcher die Hauptmasse der Tubuli entsteht, nämlich in der späteren Zeit des Foetallebens und in der ersten Zeit nach der Geburt, von uns und anderen Autoren fast niemals oder doch nur in sehr geringem Maße beobachtet werden konnte.

Es gibt aber nach unserer Meinung noch viel wichtigere Momente, welche wir zugunsten unserer Ansicht anführen können. Hierher gehört die Tatsache, daß, wie einer von uns (Kyrle) nachgewiesen hat, bei Tieren nach traumatischen Läsionen oder Zugrundegehen von Pankreasgewebe

nicht nur in den Inseln, sondern auch in den Tubuli Mitosen auftreten, und daß eine Neubildung von Drüsenparenchym aus Inseln oder von Inseln aus Tubuli niemals zu beobachten ist." Nach meinen Befunden stimme ich mit ihrer Meinung überein.

Ssobolew bezeichnet die Annahme mancher Autoren, daß die hochentwickelten Zellen der Inseln aus den ebenso hoch entwickelten Zellen der Tubuli entstehen und umgekehrt als einen Widerspruch gegen die allgemeinen biologischen Gesetze.

Gegen die Möglichkeit des Überganges der beiden Zellarten ineinander spricht auch eine von Helly ausgeführte Tatsache, der ich folgendes entnehme: „Entwicklungsgeschichtlich sind die Anlagen der Zellinseln beispielsweise beim Meerschwein schon zu einer Zeit als vom übrigen Pankreasblastem deutlich differenzierte Elemente kenntlich, zu der die Drüsenanlage noch als solide Knospe der Darmwand besteht, bevor also noch eigentliche Ausführungsgänge bestehen."

K. Koch glaubt in diesem Jahre die Verwandtschaft der beiden Zellarten nachgewiesen zu haben auf Grund seiner Versuche mit Methylgrün-Pyroninfärbung; denn er schreibt: „Die einzigen Zellarten im Pankreas, die stärkere Pyroninfärbung annehmen, sind die Tubulus- und Inselzellen, wobei die Farbe an kleine Körnchen gebunden erscheint. Ist der Reichtum der beiden Zellarten an färbbaren Elementen auch im allgemeinen ein deutlich verschiedener, so meine ich, deutet dieses färberische Verhalten doch schon eine nähere Verwandtschaft zwischen beiden Zellarten an, während bei dieser Färbung z. B. die Gangepithelien und Tubuluszellen sich recht verschieden verhalten." Nach meinem Dafürhalten besitzt aber diese Ansicht zu wenig Beweiskraft, da, wie schon oben gesagt, die Methylgrün-Pyroninfärbung nur unzulänglich ist. Bessere Resultate liefert dagegen die May-Grünwaldfärbung, weil

dadurch die Zymogen- und Zellhaufengranula deutlicher unterscheidbar werden und auch die Farbe der betreffenden Zellprotoplasma merkliche Unterschiede darbietet. Ich möchte auch noch darauf aufmerksam machen, daß Koch zu seinen Versuchen keine Serienschnitte gebrauchte.

In bezug auf den Übergang der beiden Zellarten ineinander möchte ich mit der Meinung von Helly übereinstimmen, die er mit folgenden Worten zum Ausdruck bringt: „Wenn nun auch nicht zu verkennen ist, daß unter pathologischen Verhältnissen, besonders wenn an beiden Parenchymteilen ein lebhafterer Umbau durch Schwund und Regeneration stattgefunden hat, Bilder zustande kommen, welche einem Übergang beider Teile ineinander täuschend ähnlich sehen, bleiben doch die Eigentümlichkeiten der beiden Kapillarsysteme bestehen. Zwar spricht Laguesse von Übergangsbildern zwischen Inseln und Zellhaufen, die er am tierischen Materiale gesehen haben will, welche auch von den Anhängern dieser Theorie stets erwähnt werden, doch können ihm die Befunde Krügers beweiskräftig entgegengestellt werden."

Der letztere, Krüger, hat schon früher bei verschiedenen Knochenfischen eine vollständige räumliche Trennung von Zellhaufen und acinösem Pankreas nachgewiesen, und er schreibt: „Zieht man die Verhältnisse bei den Knochenfischen in Betracht, so leuchtet ein, daß die mit einer Bindegewebskapsel versehenen auch genau lokalisierten intertubulären Zellhaufen niemals vorübergehend modifizierte Teile der Bauchspeicheldrüse sein können und infolgedessen auch niemals Übergänge von diesen Zellhaufen zum typischen Pankreas vorkommen können."

Auch G. Osawa schreibt neuerdings, ohne Krüger ausdrücklich zu erwähnen, daß er auch bei verschiedenen Fischen ganz räumlich getrennte Zellhaufen gesehen hat und er schlägt vor, daß das betreffende Gebilde lieber als das Langerhans'sche Organ zu bezeichnen ist.

Diese Tatsache beweist demzufolge, daß der intertubuläre Zellhaufen nicht immer in dem Pankreasgewebe eingebettet zu sein braucht, sondern sich von diesem emanzipiert und ein selbständiges Organ darstellt.

Auch die Tatsache, wie oben erwähnt wurde, daß die die Insel umgebende Kapsel bei irgendeiner pathologischen Veränderung des Pankreas, z. B. bei Lipomatose, Atrophie usw., immer deutlich und vollkommen entwickelt ist, ohne daß die Tubuli darin eingeschlossen waren, spricht auch für die Selbständigkeit der Inseln.

Viele Autoren (J. Pawlow, Ribbert, Remi und Slowe, Arnozan und Vaillard, Vasalle Mouret, W. Schulze, Swobolow, Tzchassonikow), die mit der Lösung der Inselfrage beschäftigt, bei verschiedenen Haustieren (Kaninchen, Hunden, Katze etc.) eine Unterbindung am Ausführungsgang des Pankreas vornahmen, um die daraus resultierende Veränderung im Drüsengewebe näher zu studieren, kamen alle übereinstimmend zu der Anschauung, daß bei vollständiger Intaktheit der Inseln nur das Parenchym an Atrophie zugrunde gegangen, mit Bindegewebe und Fettgewebe infiltriert war.

Einige Autoren beschreiben auch Fälle von hochgradiger Lipomatose, bei denen ebenfalls die Inseln vollständig intakt geblieben und mit einer Kapsel völlig umschlossen waren, während das übrige ganze Drüsenparenchym total verschwunden und mit Fettgewebe durchsetzt war. Auch bei meiner Arbeit hatte ich Gelegenheit, einen derartigen Fall zu beobachten.

Gehen wir nun von der Annahme aus, daß es sich bei den Inseln um ein ruhendes Stadium des Parenchyms handelt oder daß deren Entstehung von Acini abzuleiten ist, so müssten die Inseln das gleiche Schicksal mit den Acini teilen, andererseits müsste aber auch bei den Inseln eine lebhafte Umwandlung im Parenchym einsetzen, wenn die sogenannte „Rückumwandlung von Inseln in Acini“

(resp. II. Phase des Balancement) oder die Behauptung Karakascheffs, der die Inseln als Reservematerial anspricht, zu Recht bestünde, daß nämlich das abgenützte zugrunde gegangene Parenchym durch die umgewandelten Inseln ersetzt wird.

Da aber nach obigen Autoren keine Anhaltspunkte für einen gegenseitigen Ersatz gegeben ist, so dürfte auch die Möglichkeit von Übergängen zwischen Inseln und Parenchym in Frage gestellt sein.

Von den Autoren, welche den Übergang von Tubuli in Inseln annehmen, schreiben mehrere, daß die letzteren in Fällen von schweren pathologischen Veränderungen, (z. B. bei hochgradiger Zirrhose) an Zahl und Größe deutlich zugenommen hatten, während das Parenchym atrophisch zugrunde gegangen war. Sie führen diese Vermehrung von Inseln auf die Umwandlung auf Kosten der Tubuli zurück.

Da aber die Zahl und Größe der Inseln an und für für sich individuell schon sehr variabel ist, erscheint die Angabe dieser Autoren sehr unbestimmt. Es läßt sich aus dem Gesagten leicht der Schluß ziehen, daß die einzelnen Inseln durch Atrophie und Schrumpfung des Drüsenparenchym sich einander nähern, als ob sie sich vermehrt hätten.

Mit Rücksicht darauf, daß neuerdings verschiedene Autoren aus dem Vorhandensein von Fett in Inseln die Inseln als einen degenerierten Parenchymteil angenommen wissen wollen, habe ich bei verschiedenem Material auch eine Fettuntersuchung gemacht.

Alle diesbezüglichen Präparate wurden ebenfalls mit der schon oben erwähnten Müller'schen Flüssigkeit mit Formol fixiert und kamen als Gefrierschnitte zur Färbung, welch' letztere in Fettponceau-Haematoxylin bestand. Bei schwacher Vergrößerung war das mikroskopische Bild derart, daß die Inseln von dem umgebenden Parenchym sich durch eine sehr schwache, gelbe Nuancierung ziemlich deutlich abhoben.

Bei genauerem Zuschauen stellte sich nun aber heraus, daß die gelbe Farbe nicht durch Anwesenheit von Fett bedingt war; nach meiner Ansicht dürfte dieselbe vielleicht auf eine besondere Affinität des Inselgewebes für obigen Farbstoff zu beziehen sein, wenn auch von manchen anderen Autoren (Dogiel, Stangl, Reitmann) das Vorhandensein von Fett in Inseln als physiologisch angesehen wird.

Weiter konnte ich bei einigen Präparaten, bei denen das Parenchym infolge einer mäßigen Lipomatose da und dort reichliche große oder kleine Fettkörnchen aufwies, sämtliche Inseln von Körnchen frei finden.

Noch eine weit wichtigere Tatsache muß hier in Betracht gezogen werden, nämlich jene, daß sich die mitotische Kernteilung von Inselzellen in Inseln vollzieht. Besonders Reitmann, Weichselbaum und Kyrle haben nach dieser Seite hin eingehende Studien gemacht und auch genau darüber berichtet. Andere Autoren hingegen, wie Herxheimer u. a. verhalten sich ablehnend gegen diese Theorie.

Im Nachfolgenden sei es mir gestattet, von meinen eigenen Wahrnehmungen hierüber zu sprechen. Die Untersuchung auf mitotische Kernteilungsfiguren hat mir ziemlich große Mühe verursacht, weil mir daran gelegen war, dieselbe mit möglichster Genauigkeit auszuführen. Als Material, das auch zur Untersuchung auf Übergangsbilder verwendet wurde, stand mir das Pankreas von 25 Leichen in verschiedenem Lebensalter und mit verschiedener Todesursache zur Verfügung.

Alle Präparate wurden mit Helly'scher Flüssigkeit fixiert, teils nach der kombinierten Methode, teils in einfachen Zelloidin eingebettet und mit Haematoxylin-Eosin gefärbt.

In 3 von diesen Fällen konnte ich sehr hübsche typische mitotische Kernteilungsfiguren von Inselzellen in Inseln konstatieren.

Das Material stammte von folgenden Leichen:

1. Diabetes mellitus
   alter Mann.
2. Hydronephrose
   alter Mann.
3. Status lymphaticus
   7 Monate Kind.

Es sei hier nochmals besonders betont, daß das zu den Untersuchungen gebrauchte Material nicht ganz frisch zur Verwendung kam, daß vielmehr zwischen Tod und Entnahme des Pankreas stets mehrere Stunden verflossen waren. Trotzdem konnte ich in den drei erwähnten Fällen die mitotische Kernteilung wahrnehmen.

Wäre eine Untersuchung dieses Materials in lebensfrischem Zustand möglich, so hätte ich zweifelsohne eine noch größere Zahl von Mitosen konstatieren können, wie ja auch Weichselbaum und Kyrle an vielem menschlichen Material kolossal viele Mitosen zu beobachten Gelegenheit hatten.

Ich halte also im Anschluß an Helly und Weichselbaum die Richtigkeit der Annahme für gerechtfertigt, daß die Regeneration der Langerhans'schen Inseln auf mitotische Teilung von Inselzellen zurückzuführen sei.

Zur Begründung meiner Meinung führe ich die Tatsache an, daß ich einerseits keine wirklichen Übergänge zwischen Inseln und Drüsenacini beobachtete, anderseits scheinbare Übergänge zu erklären vermochte, ferner aber mehrere einwandfreie mitotische Kernteilungsbilder von Inselzellen in vollständig umgeschlossenen Inseln nachweisen konnte.

Hier sei noch kurz eine Meinung von M. B. Schmidt erwähnt; er schreibt: „Ebenso scheiterte der Versuch, durch Exstirpation eines großen Teiles des Pankreas die Inseln in dem zurückgebliebenen Abschnitt, welcher nach mehreren Tagen oder Wochen mikroskopisch untersucht wurde, aus

ihrem einförmigen Zustand aufzurütteln; ich dachte dabei an die Möglichkeit, daß sie für die Regeneration der Drüse eine Bedeutung besässen; einige Male erschienen wohl die restierenden Inseln etwas groß, indessen ließ sich der Befund, da individuelle Schwankungen des Umfanges normaler Weise vorkommen und von einer Zellteilung nichts nachzuweisen war, nicht verwerten".

Den innigen Zusammenhang zwischen Inseln und kleinen Ausführungsgängen, welcher von Weichselbaum und Kyrle, sowie von verschiedenen anderen Autoren betont wird, konnte ich auch in allen meinen Präparaten beobachten. Manche Inseln sind durch einen bindegewebigen Strang, andere direkt mit kleinen Ausführungsgängen verbunden, wieder andere hingegen sind isoliert neben ihnen gelegen. Zuweilen sah ich mehrere Inseln vor einem kleinen Ausführungsgang liegen, ein Bild, welches mich an den Zweig eines Obstbaumes erinnerte, an dessen Spitze mehrere Früchte beisammenhängen.

In allen diesen Präparaten konnte ich aber weder an Einzel- noch an Serienschnitten eine Insel konstatieren, welche mit dem Lumen irgend eines Ausführungsganges in Kommunikation stand, sondern Inseln und Ausführungsgänge waren immer durch eine bindegewebige Schicht voneinander getrennt.

Was die Ansicht von Weichselbaum und Kyrle betrifft, daß die Inseln auch durch Ausdifferenzierung von Epithelien der kleinen Ausführungsgänge entstehen können, so stimme ich damit nur insoweit überein, daß die Inseln mit den kleinen Ausführungsgängen in innigem Zusammenhang stehen. Ein Bild von unmittelbarer Lumenkommunikation, das etwa in Beziehung zu der soeben erwähnten Ausdifferenzierung stände, habe ich nicht gefunden.

Wenn ich nun zum Schlusse die Frage aufwerfen soll, auf welcher Seite in der vorliegenden Streitfrage die besser begründeten Ansichten vorhanden sind, so wird

das Resultat der Entscheidung in erster Linie davon abhängig zu machen sein, welche Anhänger eine größere Anzahl positiver Kriterien für ihre Behauptung ins Treffen zu führen imstande sind. Unter der Voraussetzung nun, daß sich überall dort, wo nach der Anschauung mancher Autoren ein Übergang zwischen Pankreasparenchym und Zellhaufen stattfinden soll, der Nachweis auch erbringen läßt, daß doch noch Unterscheidungsmerkmale zwischen beiden gegeben sind, dürfte auch damit zweifellos eben der Forderung einer größeren Anzahl von positiven Kriterien Genüge geleistet sein.

Als ganz besonders geeignetes Hilfsmittel möchte ich noch einmal der May-Grünwaldfärbung Erwähnung tun, die beim Auffinden der Unterscheidungsmerkmale eine nicht zu unterschätzende Erleichterung darstellt. Auf Grund meiner durch diese Methode gewonnenen Ergebnisse halte ich mich demnach für berechtigt, mich in meiner Ansicht auf die Seite der Anhänger der spezifischen Verschiedenheiten zwischen Pankreasparenchym und Zellhaufen zu stellen, bzw. die im positiven Sinne besser gestützten Kriterien für eine solche Annahme in Anspruch zu nehmen.

Ich bin nun am Schlusse meiner Ausführungen angelangt und möchte zur Übersicht die gewonnenen Resultate nochmals kurz zusammenfassen.

1. Die Langerhans'schen Inseln im menschlichen Pankreas scheinen mir keine variablen Gebilde, sondern Organe sui generis zu sein.
2. Ihre Regeneration geschieht durch mitotische Teilung von Inselzellen.
3. Der Übergang von Drüsenacini in Inseln und umgekehrt muß ausgeschlossen sein.
4. Nach meiner Meinung muß von der Reservetheorie ebenfalls abgesehen werden.

Zum Schlusse sei es mir noch gestattet, Herrn Prof. Dr. Helly für Überlassung des Themas und freundliche Anleitung bei Ausführung der Arbeit, sowie meinem hochverehrten Lehrer und Vorstand des pathologischen Instituts, Herrn Prof. Dr. M. B. Schmidt, für gütige Übernahme des Referates meinen ergebensten Dank zum Ausdruck zu bringen.

Literaturverzeichnis.

1. F. Albrecht: Ergebnis d. allg. Patholog. und pathol. Anatom. (Lubarsch-Ostertag). 15. Jahrg. 1911.
2. H. Apolant: Virchow's Archiv. 212. 1913.
3. Gélle: Ergebnisse d. Anatomie und Entwicklungsgeschichte (Bonnet) Bd. XX. 1911.
4. K. Helly: Verhandlung der deutsch. patholog. Gesellschaft 13. Tagung. 1909.
5. K. Helly: Archiv f. mikrosk. Anatomie 3067. 1906.
6. K. Helly: Allgem. Pathologie (Krehl-Marchand) Bd. 2. II. 1913.
7. Herwerden: Anatomische Anzeiger 1912.
8. G. Herxheimer: Verhandl. der deutschen pathol. Gesellschaft. 1909.
9. K. Koch: Virchows Archiv Bd. 211. 1913.
10. A. Krüger: Inaugural-Dissertation 1904 Kiel.
11. J. Kyrle: Archiv f. mikroskopische Anatomie Bd. 617.
12. J. Kyrle und Weichselbaum: Archiv f. mikroskopische Anatomie Bd. 74. 1909.
13. W. Löwenfeld und R. H. Jaffé: Centralbl. f. allgem. Path. und spez. Pathologie Bd. 24 No. 21. 1913.
14. G. Osawa: Anatomische Anzeiger 1913 No. 17/18.
15. K. Reitmann: Zeitschrift für Heilkunde. 1905.
16. K. Reitmann: Zeitschrift für Heilkunde. 1906.
17. Sauerbeck: Ergebnisse der allg. Pathologie und pathol. Anatomie (Lubarsch-Ostertag) 8. Jahrgang. 1902.
18. M. B. Schmidt: Münch. med. Wochenschrift. 1902.
19. Tschassownikow: Archiv f. mikrosk. Anatomie Bd. 67. 1906.
20. Weichselbaum und Kyrle: Archiv f. mikroskopische Anatomie Bd. 176. 1909.

Lebenslauf.

Ich, Shigenobu Suzuki, japanischer Staatsangehöriger, bin am 3. Juni 1880 im Regierungsbezirk Tokio geboren. Im März 1897 absolvierte ich die Jünten-Mittelschule in Tokio, welche dem deutschen Gymnasium entspricht. Meine medizinischen Studien machte ich vom April 1897 bis 1901 an der medizinischen Akademie „Saisei" ebendaselbst und unterzog mich auch im gleichen Jahre der ärztlichen Staatsprüfung.

Nachdem ich bis 1912 abwechselnd an der medizinischen Klinik sowie am bakteriologischen und pathologischen Institut der kaiserlichen Universität zu Tokio, außerdem am städtischen Krankenhaus zu Hakodate tätig war, immatrikulierte ich mich im Wintersemester 1912/13 an der Universität zu Würzburg.

Vorstehende Dissertation habe ich unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Helly im Pathologischen Institut verfaßt.